

Szegedi Tudományegyetem
Gyógyszerésztudományi Kar
Gyógyszertudományok Doktori Iskola
Klinikai Gyógyszerészeti Intézet

**A SZISZTÉMÁS ANTIBIOTIKUM-FELHASZNÁLÁS
TRENDEI ÉS JELLEMZŐI A MAGYARORSZÁGI
AMBULÁNS ELLÁTÁSBAN A COVID–19 PANDÉMIA
ELŐTT, ALATT ÉS UTÁN**

Ph. D értekezés

Dr. Hambalek Helga

Témavezetők:

Dr. Ria Benkő, PhD

Dr. Matuz Mária, PhD

Szeged
2026

Szegedi Tudományegyetem
Gyógyszertudományok Doktori Iskola

Gyógyszerhatástan, Biofarmácia, Klinikai gyógyszerészet program

Programvezető: Prof. Dr. Zupkó István

Klinikai Gyógyszerészeti Intézet

Témavezetők: Dr. Benkő Ria, Dr. Matuz Mária

dr. Hambalek Helga

A szisztémás antibiotikum-felhasználás trendei és jellemzői a magyarországi ambuláns ellátásban a COVID–19 pandémia előtt, alatt és után

Komplex Vizsga Bizottság:

Elnök: Prof. Dr. Soós Gyöngyvér

Tagok: Dr. Viola Réka

Prof. Dr. Csupor Dezső

Dr. Vida Róbert

Bírálni bizottság:

Elnök: Prof. Dr. Ambrus Rita

Opponensek: Dr. Tábi Tamás, Ph.D

Dr. Oszlanczi Gábor Ph.D

Tagok: Dr. Kovács Anita, Ph.D

Dr. Szakonyi Gerda Ph.D

1. BEVEZETÉS

Az antimikrobiális szerek – beleértve az antibiotikumokat, antivirális, antifungális és a parazita elleni készítményeket – alapvető fontosságú gyógyszerek az emberek, állatok, sőt a növények fertőzéseinek megelőzésében és kezelésében. Az antibiotikumok felfedezése a 20. század egyik legjelentősebb orvosi innovációi közé tartozik, és mai napig kulcsszerepet játszanak a bakteriális fertőzések kezelésében. Bevezetésük jelentős mértékben csökkentette a fertőző betegségekhez köthető halálozást. Az antibiotikumok úgynevezett „aranykora” után azonban az antimikrobiális rezisztencia (AMR) megjelenése és terjedése a szakértők predikciói szerint olyan jövőképet vetít előre, amely bizonyos szempontból a preantibiotikus korszakhoz hasonlítható.

Az AMR úgy definiálható, mint egy mikroorganizmus azon képessége, hogy túlélje az antimikrobiális szerrel való érintkezést, ezáltal a standard terápiák hatástalanná válhatnak. Mindez növeli a fertőzések terjedésének, a súlyos megbetegedéseknek és a halálozásoknak a kockázatát. Bár a kifejezés általában a baktériumok antibiotikumok rezisztenciájára utal, az AMR számos kórokozóban előfordulhat, beleértve a baktériumokat, vírusokat, gombákat és parazitákat. Az AMR napjainkra a lokális klinikai problémából jelentős globális egészségügyi és társadalmi-gazdasági kihívássá vált. A legfrissebb becslések szerint 2021-ben világszerte mintegy 4,71 millió haláleset volt összefüggésbe hozható az AMR-rel, melyből 1,14 millió bakteriális AMR következménye volt. Az AMR kialakulásához számos humán, állategészségügyi, környezeti és társadalmi tényező járul hozzá. Például az antibiotikumok túlzott vagy nem megfelelő használata (beleértve az antibiotikumok használatát a mezőgazdaságban), valamint a nem megfelelő higiéné. Ezen kockázati tényezők megértéséhez a One Health szemléleten belül sikeres megelőző és stewardship kezdeményezések kidolgozása szükséges. A European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) által koordinált European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) nyomon követi a legjelentősebb emberi kórokozók rezisztenciaprofiljának változásait.

Mivel az új antibakteriális szerek fejlesztése önmagában nem elegendő az AMR elleni küzdelemhez, így a jelenleg alkalmazott antibiotikumok hatékonyságának megőrzésére is összpontosítanunk kell. Az antimikrobiális stewardship (AMS) célja az antimikrobiális szerek megfelelő használatának előmozdítása az optimális gyógyszer, dózis, kezelési időtartam és alkalmazási mód kiválasztásával. Az AMS célja a klinikai eredmények maximalizálása, miközben csökkenti az antimikrobiális szerek használatával összefüggő mellékhatásokat, mint például a toxicitás és a rezisztencia kialakulása.

Az antibiotikumok felelősségteljes használatának biztosítása érdekében antimikrobiális stewardship (AMS) programok létrehozása szükséges. Ezek a programok számos beavatkozást magukban foglalhatnak, például az antimikrobiális szerek használatának folyamatos monitorizálását, ellenőrzést és visszajelzést, ezen kívül felírási korlátozásokat, a felíró orvosok oktatását és a klinikai irányelvek alkalmazását. A gyógyszerfelhasználás (Drug Utilization -DU) elemzés e fontos eszköz az AMS támogatásában, amely mind mennyiségi, mind minőségi betekintést nyújthat az antimikrobiális szerek használatának tendenciáiba és

mintázataiba. Az aggregált adatokon végzett DU vizsgálatok az antibiotikum-felhasználástértékelik, szabványosított mérőszámok, például a meghatározott napi átlagos dózis (Defined Daily Dose - DDD) segítségével. Az ilyen vizsgálatok eredményei azonosíthatják a szuboptimálisfelhasználási trendeket és mintázatokat, és segíthetnek az országok közötti vagy azon belüli összehasonlításban. Az ECDC által koordinált European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net) az EU/EGT országok antimikrobiális felhasználására vonatkozó adatait gyűjti. A surveillance rendszer célja, hogy átfogó, összehasonlítható adatokat nyújtson az antibiotikumok és más antimikrobiális szerek használatáról mind az ambuláns, mind a kórházi ellátásban.

2. CÉLKITŰZÉS

A disszertáció átfogó célja a magyarországi ambuláns ellátásban alkalmazott antibiotikumok felhasználásának elemzése a COVID-19 járvány előtt, alatt és után.

Kutatásunk első részében a COVID-19 világjárvány (2020–2022) hatását értékeltük az ambuláns ellátásban történő antibiotikum-használatra, összehasonlítva az azt megelőző időszak (2015–2019) átlagértékeivel.

Elemzéseink során a következőket vizsgáltuk:

- a szisztémás antibiotikumok (J01) felhasználásának mértéke (DDD/1000 lakos/nap)
- az antibiotikumok használatának mintázatai és tendenciái
- az antibiotikum-felhasználás top 10-es listája
- az antibiotikumok használata a COVID-19 világjárvány különböző időszakaiban

Tanulmányunk második részében azt vizsgáltuk, hogy a világjárvány utáni (2022–2023) ambuláns ellátásban történő antibiotikum-használat hogyan viszonyul az előző időszakok adataihoz.

Elemzéseink során a következőket vizsgáltuk:

- a szisztémás antibiotikumok (J01) felhasználásának mértéke (DDD/1000 lakos/nap)
- az antibiotikumok használatának mintázatai és tendenciái
- az antibiotikum-felhasználás top 10-es listája
- a betegek antibiotikum-expozíciója (kiválasztott hatóanyagok esetében)
- az antibiotikum-alcsoportok százalékos megoszlása a WHO AWaRe osztályozása szerint
- szezonális ingadozások

3. MÓDSZERTAN

3.1 A két tanulmány közös módszertana

3.1.1 A tanulmányok felépítése

A magyarországi pandémiához kapcsolódó szisztémás antibiotikum-felhasználás trendjeinek vizsgálata céljából mindkét tanulmány során longitudinális ökológiai vizsgálatot végeztünk. Ezt a vizsgálati módszert azért választottuk, hogy megvizsgáljuk a COVID-19 járvány hatásait az antibiotikum-használatra.

3.1.2 Adatforrások

Az adatokat a Magyar Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) nyilvánosan elérhető adatbázisából nyertük. Mivel a NEAK hazánk egyetlen állami egészségbiztosítója, adatai közel a teljes magyar lakosságot lefedik. Magyarországon az antibiotikumok vényköteles gyógyszerek, és a legtöbb termék támogatással rendelkezik, a NEAK adatbázisa kiváló gyógyszerlefedettséget is biztosít (az összes gyógyszerárban expedált antibiotikum mintegy 95%-át tartalmazza). A kiváltott vényköteles gyógyszerekre vonatkozó nyers adatok dobozzinten és havi bontásban voltak elérhetőek.

A dobozszámban kifejezett utilizációs adatokat átszámítottuk termékenként DDD-re majd a WHO irányelveinek megfelelően 1000 lakosra és egy naptári napra standardizáltuk (DDD/1000 lakos/nap, DID).

Az éves népességszámra vonatkozó adatokat a Központi Statisztikai Hivataltól (KSH) szereztük be.

3.1.3 Az antibiotikumok osztályozása

A vizsgálatainkat a szisztémás alkalmazásra szánt antibiotikumokra, azaz a WHO Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) szerinti J01 termékekre korlátoztuk, a hatóanyagok csoportosítását és a számolásainkat az ATC/DDD index 2022-2023-as verziója szerint végeztük. Az adatokat ezt követően az ATC antibiotikum-alcsoportok szerint tovább kategorizáltuk.

3.1.4 Statisztikai eszközök

Az adatelemzési folyamat során elsősorban a Microsoft Excel és a Microsoft Access szoftvereket használtuk az adatok kezelésére, rendszerezésére valamint a leíró jellegű (desztkriptív) statisztikai számításokra.

3.2 Specifikus módszerek – 1. tanulmány

A COVID-19-járvány előtti és alatti antibiotikum-használat az ambuláns ellátásban.

3.2.1 *A tanulmány időszakai és a világjárvány fázisainak függvényében*

A tanulmány időszakát két fő szakaszra osztottuk: a COVID előtti időszakra (2015 januárja és 2019 decembere között) és a COVID-19 világjárvány időszakára (2020 januárjától 2022 februárjáig).

Magyarországon szigorú intézkedéseket vezettek be a COVID-19 terjedésének csökkentése érdekében. Ezeket a korlátozásokat az epidemiológiai helyzet változásainak megfelelően idővel módosították. Az antibiotikum-használat elemzéséhez további pandémiás alidőszakokat határoztunk meg:

- 0. alidőszak: 2020. január - február
- 1. alidőszak: 2020. március – május
- 2. alidőszak: 2020. június – október
- 3. alidőszak: 2020. november – 2021. április
- 4. alidőszak: 2021. május – október
- 5. alidőszak: 2021. november – 2022. február

Összességében elmondhatjuk, hogy az 1. és 3. alidőszakban szigorú korlátozások voltak érvényben, amelyek magukban foglalták az iskolák bezárását, a gyülekezések korlátozását, a szabadtéri maszkviselés kötelezettségét, valamint 1,5–2 méteres fizikai távolságtartás előírását minden nyilvános helyen. A többi alidőszakban a kijárási korlátozást feloldották, mérsékelt korlátozások voltak érvényben és bizonyos korlátozások mellett lehetőség nyílt sport-, kulturális és társadalmi rendezvényeken való részvételre. A 3. alidőszak során vált elérhetővé a COVID-19 elleni védőoltás Magyarországon. Ezt követően a beltéri nyilvános tevékenységeken való részvételhez az aktuális oltottsági státusz igazolása volt szükséges.

3.2.2 *A havi antibiotikum-használat elemzése a vizsgálati időszakokban*

Az antibiotikum felhasználás adatait úgy elemeztük, hogy összehasonlítottuk a COVID előtti és a pandémiás időszakot, majd részletesebben megvizsgáltuk a hat meghatározott COVID alidőszakot. A COVID előtti időszakra vonatkozóan kiszámítottuk a szisztémás antibiotikumok felhasználásának ötéves havi átlagát majd ezt összehasonlítottuk a COVID-19 pandémiás évek megfelelő hónapjaival.

3.3 Specifikus módszerek – 2. tanulmány

A COVID-19-járvány előtti, alatti és utáni antibiotikum-használat az ambuláns ellátásban.

3.3.1 A vizsgálati időszakok és a pandémiás fázisok meghatározása

Magyarország 2020. március 11-én hirdette ki először a COVID-19 járvány miatti szükségállapotot, ezért a COVID-19 időszakát 2020 márciusától 2022 februárjáig határoztuk meg (az első tanulmánytól eltérően). Ezt követően két további időszakot definiáltunk: a COVID előtti időszakot (2018 márciusától 2020 februárjáig) és a COVID utáni időszakot (2022 márciusától 2024 februárjáig). Mindegyik időszak 24 hónapot foglalt magába (1. táblázat).

1. táblázat: A vizsgálati időszakok vizualizálása

	Hónapok											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Évek	2018											
	2019											
	2020											
	2021											
	2022											
	2023											
	2024											

- Kék szín: A COVID-19 világjárvány előtti időszak (24 hónap)
- Piros szín: COVID-19 világjárvány alatti időszak (24 hónap),
- Zöld szín: A COVID-19 világjárvány utáni időszak (24 hónap).

3.3.2 A havi antibiotikum-használat elemzése a vizsgálati időszakokban

Minden időszakra kiszámítottuk az átlagos havi szisztémás antibiotikum-felhasználást, és összehasonlítottuk a másik két időszak megfelelő átlagaival. Ezenkívül ebben a tanulmányban elemeztük a leggyakrabban alkalmazott antibakteriális szerekre vonatkozó antibiotikum expozíciót. Bár Magyarországon betegsúly antibiotikum-felhasználási adatok nem érhetők el nyilvánosan, a NEAK adatbázisa információt szolgáltat azon személyek számáról, akik egy adott hónapban legalább egy antibiotikum-készítményt váltottak ki.

3.3.3 Szezonális elemzése az ambuláns antibiotikumok felhasználásában

Ebben a vizsgálatban az ambuláns ellátásban alkalmazott antibiotikum felhasználás minőségét is értékeltük az ESAC által kidolgozott gyógyszer-specifikus minőségi indikátorok segítségével. Ezen indikátorok között szerepel a szisztémás antibiotikumok használatának szezonális változása, az „J01_SV”. Ez a minőségi indikátor tükrözheti a szisztémás antibiotikumok használatának növekedését a „téli” hónapokban (október–december és január–március) a „nyári” hónapokhoz (július–szeptember és április–június) képest egy júliusban kezdődő és a következő naptári év júniusában végződő évben, százalékban kifejezve: $\left[\frac{\text{DDD (téli negyedévek)}}{\text{DDD (nyári negyedévek)}} - 1 \right] \times 100$

3.3.4 Az antibiotikumok AWaRe klasszifikációja

Az ATC klasszifikáció alkalmazása mellett az antibakteriális hatóanyagokata WHO által meghatározott AWaRe-osztályozás (2023-as verzió) szerint is kategorizáltuk. Az antibiotikumok megfelelő alkalmazásának elősegítése, a kezelési eredmények javítása és az antimikrobiális rezisztencia visszaszorítása érdekében a WHO létrehozta az AWaRe keretrendszert, amely az antibiotikumokat három kategóriába sorolja: Access, Watch és Reserve.

- **Access antibiotikumok:** Ezek az antibiotikumok szűkebb hatásspektrummal rendelkeznek, általában olcsóbbak, kedvező biztonsági profillal rendelkeznek és alacsonyabb a rezisztencia kialakulásának kockázata. Leggyakrabban empirikusan első vagy második vonalbeli választásként ajánlják őket gyakori fertőzések kezelésére.
- **Watch antibiotikumok:** Ezek szélesebb hatásspektrumú gyógyszerek, általában drágábbak. Elsősorban súlyosabb klinikai állapotú betegek esetében vagy olyan fertőzések esetén ajánlják őket első választásként, ahol a kórokozók nagyobb valószínűséggel rezisztensek az Access antibiotikumokkal szemben (pl. felső húgyúti fertőzések).
- **Reserve antibiotikumok:** Ezek végső megoldásként alkalmazott gyógyszerek (páncélszekerény antibiotikumok), amelyeket több antibiotikummal szemben rezisztens kórokozók által okozott fertőzések kezelésére tartanak fenn.

3.3.5 Statisztikai elemzés

A leíró statisztikákat a folytonos változók esetében az átlag $\pm$ szórás (SD), valamint a maximum és minimum értékek feltüntetésével, míg a kategorikus változók esetében esetszám és százalék formájában adtuk meg. A normális eloszlást vizuálisan (hisztogram és sűrűségdiagram) vizsgáltuk. A folytonos változókat független kétmintás t-próbával teszteltük. A statisztikai teszteket az R statisztikai szoftver 4.2.3 verziójával (R Foundation, Bécs, Ausztria) és az IBM SPSS szoftverrel (IBM SPSS Statistics for Windows, 29.0 verzió, IBM Corp., Armonk, NY, USA) végeztük.

4. EREDMÉNYEK

4.1 Specifikus eredmények – 1. tanulmány

Antibiotikumok felhasználása az ambuláns ellátásban a COVID-19-járvány előtt és alatt.

4.1.1 A szisztémás antibakteriális szerek (J01) használatának mértéke

A magyar ambuláns ellátásban a vizsgálati időszak alatt (2015. január – 2022. február – 7 év) 288 millió DDD-nek megfelelő mennyiségű szisztémás antibiotikumot írtak fel. A COVID-19 világjárvány előtt az antibiotikumok átlagos napi felhasználása 12,10 DDD volt 1000 lakosra vetítve. Ez azonban a világjárvány idején 23,22%-kal, 9,29 DDD/1000 lakos/nap-ra csökkent. (2. táblázat)

A tetraciklinek kivételével a különböző antibiotikum csoportok többségénél jelentős csökkenés volt tapasztalható a felhasználásban. ATC 3. szinten a kinolonok (J01M) és a penicillinek (J01C) mutatták a legnagyobb csökkenést, 2,22-ről 1,41 DID-re (36,5%-os csökkenés), illetve 4,15-ről 3,06 DID-re (26,3%-os csökkenés). Az ATC 4. szinten viszont a legnagyobb csökkenést (36%, 1,70-ről 1,08 DID-re) a második generációs cefalosporinok (J01DC) csoportjában észleltünk, valamint körülbelül 20%-os csökkenést (3,37-ről 2,71 DID-re) figyeltünk meg a J01CR csoport használatában. (2. táblázat)

2. táblázat: A szisztémás antibiotikumok felhasználásának adatai a két fő időszakban.

	preCOVID időszak 2015.jan. –2019. dec.		COVID időszak 2020. jan. –2022. feb.	
	DID ¹	%	DID ¹	%
J01A Tetraciklinok	0,77	6,34	0,78	8,35
J01CA Széles spektrumú penicillinek	0,61	5,04	0,29	3,12
J01CE Béta-laktamáz szenzitív penicillinek	0,17	1,41	0,06	0,65
J01CR Penicillinek kombinációi, beleértve a béta-laktamáz inhibitorokat	3,37	27,85	2,71	29,17
J01C Béta-laktám antibiotikumok, penicillinek	4,15	34,28	3,06	32,91
J01DC Második generációs cefalosporinok	1,70	14,05	1,08	11,62
J01DD Harmadik generációs cefalosporinok	0,27	2,23	0,24	2,58
J01D Cefalosporinok	1,97	16,25	1,32	14,24
J01E Szulfonamidok és trimetoprim	0,43	3,57	0,36	3,88
J01FA Makrolidok	2,00	16,53	1,89	20,34
J01FF Linkozamidok	0,50	4,13	0,47	5,06
J01F Makrolidok, linkozamidok	2,49	20,59	2,35	25,34
J01M Kinolon antibiotikumok	2,22	18,35	1,41	15,15
J01X Egyéb antibakteriális szerek	0,06	0,53	0,01	0,07
J01 Szisztémás antibakteriális szerek	12,10	100,00	9,29	100

1 DID: DDD/1000 lakos/nap

4.1.2 Az antibakteriális szerek használatának top 10 listája

A két fő időszakban az antibakteriális szerek top 10 listáját a 3. táblázat szemlélteti, amely alapján a rangsorban minimális változás történtek. Mindkét időszakban ugyanazok a hatóanyagok domináltak, az első helyen pedig következetesen az amoxicillin-klavulánsav állt. A rangsorban bekövetkezett jelentős változások között említhető az azitromicin előrelépése a második leggyakrabban használt antibakteriális szerré, amely az ambuláns ellátásban a szisztémás antibakteriális szerek felhasználásának több mint 15%-át tette ki, valamint a klindamicin a kilencedikről a hatodik helyre lépett elő. Ugyanakkor néhány hatóanyag helyezése visszaesett a rangsorban; például a cefuroxim a másodikról a harmadik helyre, míg az amoxicillin a nyolcadikról a tizedik helyre csúszott vissza. A levofloxacin és a ciprofloxacín mindkét időszakban a top 10-es rangsorban maradt.

3. táblázat: A két fő időszakban leggyakrabban alkalmazott 10 antibakteriális szer (J01)

Sz	COVID előtti időszak 2015. január – 2019. december					COVID-19 időszak 2020. január – 2022. február				
	ATC Kód	Anyag	DID ¹	%	Cum% ²	ATC Kód	Anyag	DID ¹	%	Cum% ²
1.	J01CR02	AMC ³	3,36	27,80	27,80	J01CR02	AMC ³	2,70	29,10	29,10
2	J01DC02	cefuroxim	1,34	11,12	38,92	J01FA10	azitromicin	1,41	15,14	44,24
3	J01FA10	azitromicin	1,22	10,05	48,97	J01DC02	cefuroxim	0,84	9,07	53,31
4	J01MA12	levofloxacin	1,10	9,07	58,04	J01AA02	doxiciklin	0,78	8,35	61,66
5.	J01AA02	doxiciklin	0,77	6,34	64,38	J01MA12	levofloxacin	0,64	6,93	68,58
6	J01FA09	klaritromicin	0,73	6,05	70,44	J01FF01	klindamicin	0,47	5,04	73,63
7	J01MA02	ciprofloxacín	0,66	5,46	75,89	J01MA02	ciprofloxacín	0,46	5,00	78,62
8.	J01CA04	amoxicillin	0,61	5,01	80,91	J01FA09	klaritromicin	0,46	4,97	83,59
9.	J01FF01	klindamicin	0,50	4,09	85,00	J01EE01	SMX-TMP ⁴	0,36	3,88	87,47
10	J01EE01	SMX-TMP ⁴	0,43	3,57	88,57	J01CA04	amoxicillin	0,29	3,08	90,55

¹ DID: DDD/1000 lakos/nap; ² cum%: kumulatív százalék; ³ AMC: amoxicillin és klavulánsav;

⁴ SMX-TMP: szulfametoxazol és trimetoprim.

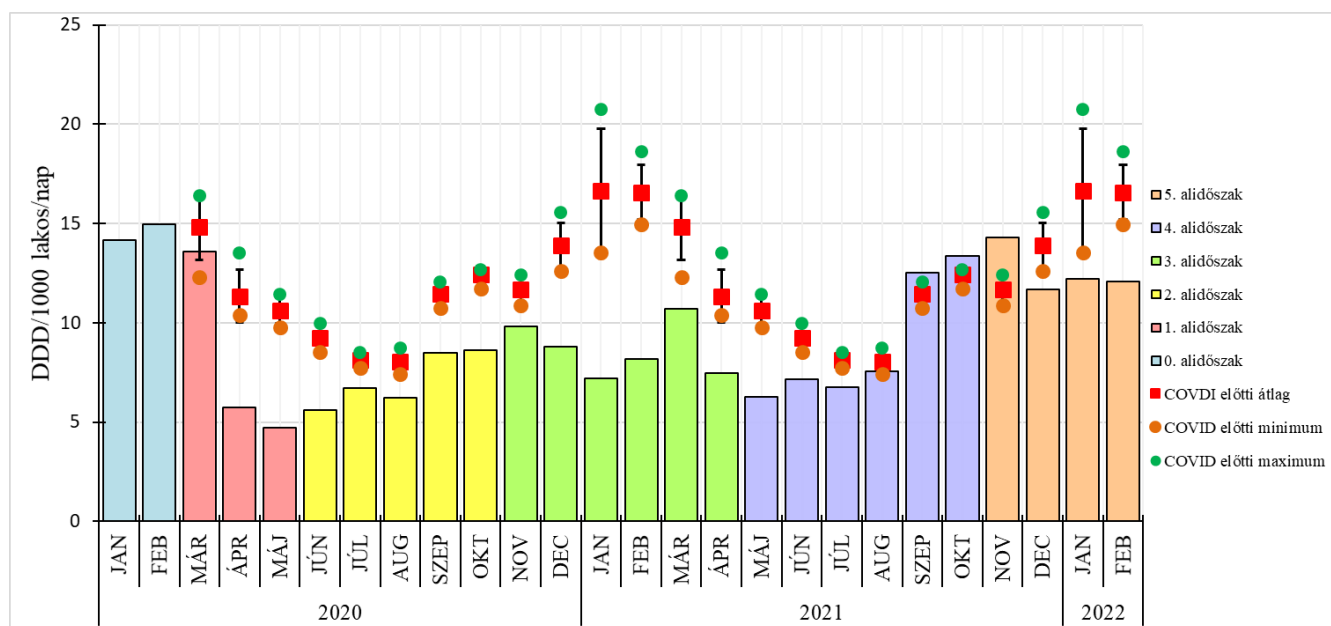
4.1.3 Antibiotikumok felhasználása a COVID-19-járvány különböző alidőszakaiban

Az 1. ábra a szisztémás antibiotikumok (J01) havi használatát mutatja a COVID-19 alidőszakaiban (0–5. alidőszak), összehasonlítva a COVID előtti időszak (2015–2019) megfelelő havi statisztikaival (minimum, maximum és átlag).

Összességében a pandémiás hónapokban a szisztémás antibiotikumok (J01) használata általában alacsonyabb volt, mint a COVID előtti átlagok, kivéve három hónapot (2021 szeptemberétől novemberéig, a 4. alidőszakban). Az 1. és 3. alidőszakban mutatkozott a legnagyobb különbség az antibiotikumok felhasználásában a COVID előtti havi átlagok és a pandémiás havi átlagok összehasonlítása alapján. Például a szisztémás antibiotikum-felhasználás 4,73 DDD/1000 lakos/nap értékre csökkent 2020 májusában (1. alidőszak), ami 55,46%-kal alacsonyabb volt, mint a COVID előtti májusi átlag (10,62 DDD/1000 lakos/nap). Az antibiotikum felhasználás 2020 májusában a szükségállapot kihirdetését követően érte el a

mélypontját. Az antibiotikumok felhasználása 2020 júniusától (2. alidőszak) kezdett enyhén emelkedni, de a szokásos téli szezonális csúcs nem jelent meg. A 3. alidőszakban a legmagasabb antibiotikum-felhasználás 2021 márciusában volt megfigyelhető, bár ez továbbra is jelentősen elmaradt az adott hónapok COVID előtti havi átlagától. Megvizsgáltuk az antibakteriális alcsoportok használatának tendenciáit is, és az eredményeket részletesen ismertetjük a disszertációban.

1. ábra: A szisztémás antibiotikumok (J01) felhasználásának időbeli tendenciái



A színes oszlopok a különböző COVID-19 alidőszakokban megfigyelt havi felhasználást mutatják, míg a piros négyzetek a COVID előtti évek havi átlagos antibiotikum-felhasználását jelzik. További jelölések: a whiskerek (fekete vonalak) a szórást (standard deviációt) jelölik, a COVID-időszak előtti maximális értéket a zöld körök a minimális értéket a narancssárga körök jelzik.

4.2 Specifikus eredmények – 2. tanulmány

Antibiotikumok felhasználása az ambuláns ellátásban a COVID-19-járvány előtti, alatti, és utáni időszakban.

4.2.1 A szisztémás antibakteriális szerek (J01) felhasználásának mértéke

A 72 hónapos vizsgálati időszakban (2018. március – 2024. február – 6 év) összesen 244 millió DDD-nek megfelelő mennyiségű szisztémás antibiotikumot alkalmaztak Magyarországon az ambuláns ellátásban. A COVID-19-járvány előtti időszakban (2018. március – 2020. február) az országos átlagos felhasználás 11,61 DDD/1000 lakos/nap (DID) volt. A világjárvány idején (2020. március – 2022. február) ez a szám 8,99 DID-re csökkent, majd a COVID utáni időszakban (2022. március – 2024. február) 11,11 DID-re emelkedett vissza. Az antibiotikumok átlagos felhasználásának összegzését a 4. táblázat tartalmazza. A vizsgálati időszakokban nem figyeltünk meg statisztikailag szignifikáns változást a J01 szintű antibiotikum-felhasználásban, míg az alcsoportok elemzése jelentős átrendeződést mutatott: makrolidok (J01FA) alcsoport mutatta a legmarkánsabb és statisztikailag is szignifikáns változást (4. táblázat).

A penicillinek (J01C) esetében figyeltük meg a legmagasabb abszolút felhasználást az összes antibiotikum-alcsoport közül mindhárom időszakban. A COVID-19 időszakban ennek az antibiotikum-alcsoportnak a felhasználása jelentősen, közel 30%-kal csökkent (4. táblázat). A világjárványt követően viszont a használata növekedett és 4,12 DID-el még a COVID előtti szintet is meghaladta. A legszélesebb körben használt penicillin alcsoport (J01CR), hasonló tendenciát mutatott. Más penicillin alcsoportok esetén viszont a vizsgálati időszak alatt folyamatos csökkenést figyeltünk meg a felhasználásban. Az összes időszakban a béta-laktamáz-érzékeny penicillinek (J01CE) alkalmazása alacsony maradt, a világjárvány alatt és után pedig enyhe csökkenést mutatott.

A COVID előtti időszakhoz képest a cefalosporinok (J01D) használata a COVID időszakban 38,0%-kal csökkent (lásd 4. táblázat). A vizsgálati időszak során a második generációs cefalosporinok (J01DC) alcsoportja volt a leggyakrabban használt cephalosporin csoport. A világjárvány idején azonban használatuk jelentősen visszaesett (~40%), és ez az alacsonyabb felhasználási szint a pandémia utáni időszakban is fennmaradt. Ezzel szemben a harmadik generációs cefalosporinok (ATC-kód: J01DD) használata a világjárvány után jelentősen nőtt a másik két időszakhoz képest (lásd a 4. táblázatban).

A cefalosporinokhoz hasonlóan a kinolonok (J01M) használata is harmadával csökkent a pandémia idején. A pandémia után mindkét csoport (J01D: 1,50 DID; J01M: 1,52 DID) használata enyhén emelkedett, bár használatuk szintje alacsonyabb maradt, mint a COVID előtti időszakban (lásd a 4. táblázatban).

Az alcsoportok elemzése során a makrolidok alcsoportjában (J01FA) jelentős növekedést figyeltünk meg, 20%-os emelkedéssel (a COVID előtti időszak 1,91 DID-jéről a COVID utáni időszak 2,41 DID-jére, lásd a 4. táblázatban).

4. táblázat: A három vizsgálati időszakban az antibiotikumok átlagos havi felhasználása DDD/1000 lakos/nap(DID)

	COVID előtti időszak		COVID-időszak		COVID utáni időszak		p
	2018. március – 2020. február		2020. március – 2022. február		2022. március – 2024. február		
	DID (átlag) ± SD	min – max	DID (átlag) ± SD	min - max	DID (átlag) ± SD	min - max	
J01A Tetraciklinok	0,74 ± 0,15	0,45 – 1,05	0,77 ± 0,22	0,46 – 1,17	0,67 ± 0,11	0,49 – 0,92	0,157
J01CA Széles spektrumú penicillinek	0,43 ± 0,10	0,27 – 0,68	0,27 ± 0,09	0,14 – 0,46	0,22 ± 0,17	0,01 – 0,43	<0,001
J01CE Béta-laktamázra szenzitív penicillinek	0,16 ± 0,04	0,08 – 0,24	0,05 ± 0,02	0,03 – 0,12	0,04 ± 0,03	0,04 – 0,03	<0,001
J01CR Penicillinek kombinációi, beleértve a béta-laktamáz inhibitorokat	3,44 ± 0,79	2,35 – 5,47	2,60 ± 0,79	1,44 – 4,21	3,87 ± 0,84	2,68 – 5,47	0,024
J01C Béta-laktám antibiotikumok, penicillinek	4,03 ± 0,94	2,70 – 6,39	2,93 ± 0,90	1,60 – 4,78	4,12 ± 0,80	3,03 – 5,77	0,443
J01DC Második generációs cefalosporinok	1,70 ± 0,48	0,93 – 2,88	1,01 ± 0,33	0,53 – 1,86	1,05 ± 0,20	0,70 – 1,51	<0,001
J01DD Harmadik generációs cefalosporinok	0,29 ± 0,10	0,16 – 0,50	0,23 ± 0,11	0,09 – 0,43	0,45 ± 0,12	0,25 – 0,66	<0,001
J01D Cefalosporinok	2,00 ± 0,57	1,10 – 3,39	1,24 ± 0,41	0,63 – 2,20	1,50 ± 0,28	1,04 – 2,02	0,008
J01E Szulfonamidok és trimetoprim	0,42 ± 0,06	0,33 – 0,56	0,36 ± 0,07	0,24 – 0,51	0,39 ± 0,06	0,32 – 0,51	0,364
J01FA Makrolidok	1,91 ± 0,73	0,93 – 3,64	1,84 ± 1,13	0,45 – 4,22	2,41 ± 0,83	1,09 – 4,06	0,007
J01FF Linkozamidok	0,49 ± 0,02	0,44 – 0,53	0,47 ± 0,03	0,41 – 0,55	0,47 ± 0,02	0,44 – 0,53	0,004
J01F Makrolidok, linkozamidok	2,40 ± 0,74	1,39 – 4,18	2,31 ± 1,15	0,87 – 4,71	2,89 ± 0,84	1,54 – 4,46	0,009
J01M Kinolon antibiotikumok	1,98 ± 0,52	1,28 – 3,30	1,36 ± 0,34	0,86 – 2,06	1,52 ± 0,33	1,01 – 2,12	0,001
J01X Egyéb antibakteriális szerek	0,04 ± 0,04	0,00 – 0,11	0,01 ± 0,00	0,00 – 0,01	0,01 ± 0,00	0,01 – 0,02	0,006
J01 Szisztémás antibiotikumok	11,61 ± 2,90	7,41 – 18,88	8,99 ± 2,87	4,73 – 14,28	11,11 ± 2,28	7,69 – 15,60	0,871
J01 Access antibiotikumok	5,68 ± 1,14	4,09 – 8,54	4,53 ± 1,13	2,77 – 6,72	5,78 ± 0,91	4,37 – 7,58	0,740
J01 Watch antibiotikumok	5,92 ± 1,78	3,32 – 10,33	4,45 ± 1,78	1,95 – 7,83	5,70 ± 1,40	3,31 – 8,01	0,628
J01 Access %	49,51 ± 2,79	43,58 – 55,20	51,63 ± 4,68	44,38 – 59,62	50,80 ± 2,93	46,11 – 57,13	0,124

* független kétmintás T-teszt (a COVID előtti és a COVID utáni időszakok között)

4.2.2 Az antibakteriális szerek használatának top 10 listája

A világjárvány előtt, alatt és után ugyanaz az öt hatóanyag szerepelt a 10 leggyakrabban alkalmazott antibiotikum rangsor élén, az első helyen az amoxicillin-klavulánsav állt minden esetben. Ugyanakkor jelentős változások is megfigyelhetők voltak: az azitromicin a második leggyakrabban használt antibiotikum lett a COVID-időszakban, és a világjárvány után is megőrizte ezt a pozícióját, a cefuroxim, amely a COVID előtt a második helyen állt, a világjárvány után az ötödik helyre csúszott vissza. Két széles spektrumú cephalosporin is felkerült a top 10-es listára a COVID utáni időszakban: a cefixim (7. hely) és a cefprozil (10. hely). Ezzel szemben pedig az amoxicillin és a szulfametoxazol-trimetoprim kiszorult a top listából. Megvizsgáltuk az Access és a Watch csoportba tartozó antibiotikum hatóanyagokeloszlásának változásait is. A pandémia utáni top listában több Watch csoportba tartozó hatóanyag szerepelt (7 hatóanyag), mint a pandémia előtti és a pandémia alatti időszakban (5–5 hatóanyag).

4.2.3 Az antibiotikum-expozíció aránya

A top antibakteriális szerek listájában bekövetkezett változások az exponált betegek átlagos havi számában is megfigyelhetők voltak, ahogyan azt az 5. táblázat mutatja. Az amoxicillin-klavulánsav és az azitromicin esetében az expozícióban részesült betegek havi átlagos száma a COVID utáni időszakban jelentősen növekedett a COVID időszakhoz képest, sőt meghaladta a COVID előtti szintet is. Ezzel szemben a táblázatban felsorolt másik három antibakteriális szer esetében az expozícióban részesült betegek száma a COVID utáni időszakban csökkent.

5. táblázat: Az öt leggyakrabban használt antibakteriális szer átlagos havi expozíciós aránya

A exponált betegek havi átlagos aránya					
			COVID előtti időszak 2018. mar. –2020. feb.	COVID időszak 2020. mar. –2022. feb.	COVID utáni időszak 2022. mar. –2024. feb.
J01CR02	Amoxicillin- klavulánsav	átlag	140 494	99 246	156 208
		min - max	89 124 – 227 533	51 685 – 166 902	97 410 – 220 223
J01FA10	Azitromicin	átlag	66 869	66 538	97 367
		min - max	30 329 – 129 604	13 831 – 160 368	37 441 – 160 572
J01DC02	Cefuroxim	átlag	41 890	23 251	18 391
		min - max	22 458 – 69 290	12 828 – 44 588	10 824 – 29 549
J01MA12	Levofloxacin	átlag	39 450	22 909	28 240
		min - max	17 716 – 82 602	9 642 – 44 438	13 159 – 46 138
J01AA02	Doxiciklin	átlag	8 292	8 185	6 987
		min - max	4 873 – 12 732	4 600 – 13 208	4 795 – 9 914

4.2.4 A szisztémás antibiotikumok használatának szezonális változása

A három vizsgálati időszak szezonális indexeit (J01_SV) a 6. táblázat tartalmazza. A szisztémás antibakteriális szerek (J01) szezonális indexe a COVID-időszakban 46,86%-ról 53,42%-ra emelkedett, majd a COVID utáni időszakban 39,68%-ra esett vissza. A legjelentősebb változást a makrolidok (J01F) ATC-csoportja mutatta, amelynek szezonális

indexe a pandémia idején jelentősen emelkedett, 60,63%-ról 104,74%-ra. A COVID utáni időszakban azonban visszatért a COVID előtti szintre (59,47%). A 6. táblázatból látható, hogy a pandémia után az összes többi antibakteriális alcsoport szezonális indexe csökkent.

6. táblázat: A különböző antibiotikum-alcsoportok szezonális indexe

	Szezonális index⁺		
	COVID előtti időszak 2018. március– 2020. február	COVID időszak 2020. március– 2022. február	COVID utáni időszak 2022. március– 2024. február
J01A Tetraciklinok	38,92	60,29	22,48
J01CA Széles spektrumú penicillinek *			
J01CE Béta-laktamáz szenzitív penicillinek *			
J01CR Penicillinek kombinációi, beleértve a béta-laktamáz inhibitorokat	44,52	37,97	38,53
J01C Béta-laktám antibiotikumok, penicillinek	43,63	35,68	34,07
J01DC Második generációs cefalosporinok	50,92	27,96	27,76
J01DD Harmadik generációs cefalosporinok	69,82	82,12	62,26
J01D Cefalosporinok	53,39	36,26	37,32
J01E Szulfonamidok és trimetoprim	28,11	30,17	22,54
J01F Makrolidok, linkozamidok	60,63	104,74	59,74
J01M Kinolon antibiotikumok	42,22	42,73	35,01
J01X Egyéb antibakteriális szerek*			
J01 Szisztémás antibiotikumok	46,86	53,42	39,68

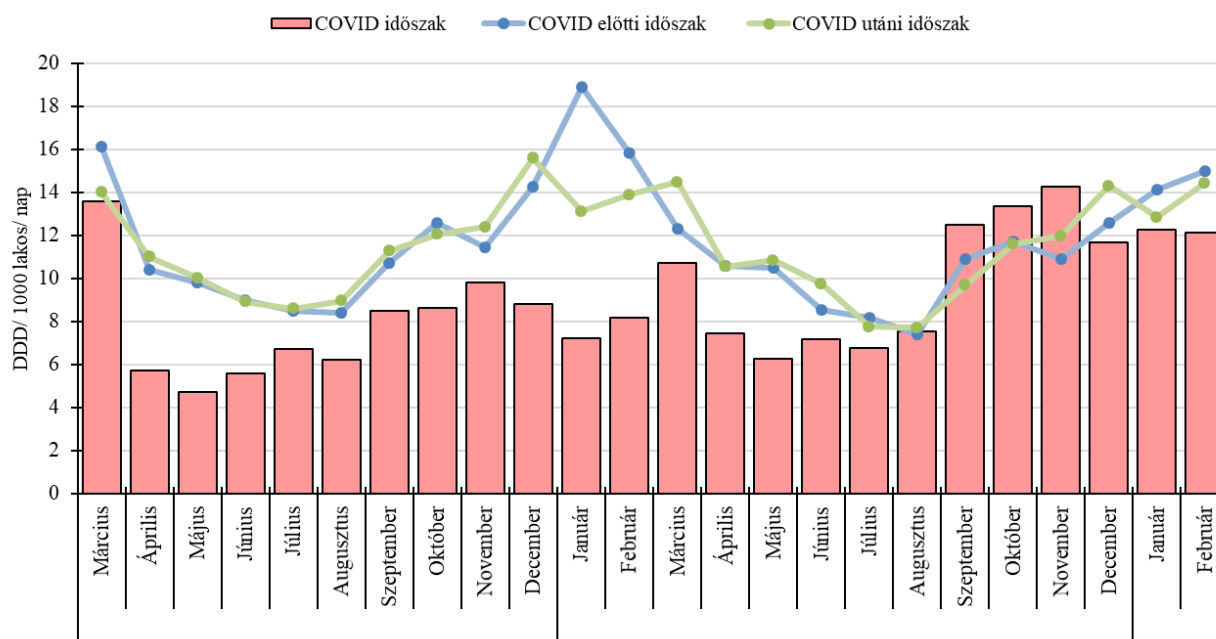
* alacsony felhasználás < 0,5; csökkent mértékű felhasználás; és/vagy hosszabb ideig tartó termékhiány

+ Antibakteriális szerek relatív használata a téli hónapokban (október–december és január–március) a nyári hónapokhoz (július–szeptember és április–június) viszonyítva, egy márciusban kezdődő és februárban végződő 2 éves időszakban, százalékban kifejezve: $[\text{DDD (téli negyedév)} / \text{DDD (nyári negyedév)} - 1] \times 100$

4.2.5 A szisztémás antibakteriális szerek használatának időbeli alakulása

A 2. ábra a COVID-19 időszakban a szisztémás antibiotikumok (J01) havi felhasználását mutatja be, a COVID előtti és utáni időszakok megfelelő havi értékeivel együtt. Továbbiakban a disszertációban átfogó áttekintést adtunk a fő antibiotikum-alcsoportok havi felhasználásai trendjéről. A különböző alcsoportokban a COVID utáni időszak havi szisztémás antibiotikum-felhasználása hasonló volt a COVID előtti időszakhoz. Mindkét időszakban a felhasználás télen érte el a csúcsot, azonban a csúcs a COVID utáni időszakban kevésbé volt markáns.

2. ábra: A szisztémás antibiotikumok (J01) felhasználásának időbeli tendenciái



A színes oszlopok a COVID-időszakban alkalmazott szisztémás antibiotikumok felhasználását jelzik, míg a kék és zöld vonalak a COVID előtti, illetve a COVID utáni időszakok releváns értékeinek felelnek meg.

5. ÖSSZEFOGLALÁS ÉS KÖVETKEZTETÉSEK

Kutatásunk elsőként mutatja be egy közép-európai országban a COVID-19-járvány hatását az ambuláns ellátásban alkalmazott antibiotikumok felhasználásának tendenciáira. Elemeztük a szisztémás antibiotikumok felhasználását a járvány előtt, alatt és után. A COVID-19-járványhoz kapcsolódó korlátozások a magyar ambuláns ellátásban az antibiotikumok használatának jelentős csökkenéséhez vezettek. Pozitív eredmény volt a fluorokinolonok használatának csökkenése. Ugyanakkor a járvány idején megnőtt a makrolidok (pl. azitromicin) használata, annak ellenére, hogy bizonyítottan hatástalanok a COVID-19 ellen.

Az antibiotikumok felhasználásának havi ingadozása szorosan követte a pandémiával kapcsolatos (társadalmi) korlátozások bevezetését és feloldását. Összességében az antibiotikum-felhasználás a COVID utáni időszakban visszatért a pandémiát megelőző szintre. Ugyanakkor a pandémia alatt és után több, az antibiotikumok felhasználás minőségével kapcsolatos aggasztó mintázat jelent meg. A széles spektrumú penicillin-kombinációk (J01CR) használata elterjedtebbé vált, míg a szűk spektrumú béta-laktamáz szenzitívpenicillinek (J01CE) és a második generációs cefalosporinok (J01D) használata csökkent. Ugyanakkor a harmadik generációs cefalosporinok (J01DD) és a makrolidok (J01F) használata jelentősen nőtt. Ezek a változások részben tükrözhetik a pandémia alatt kialakult felírási szokásokat, az azithromicin széles körű empirikus alkalmazását valamint egyes szűk spektrumú szerek korlátozott elérhetőségét, amelyek együttesen a szélesebb spektrumú antibiotikumok felé történő elmozduláshoz vezethettek.

Megállapítható, hogy a jövőben az egészségügyi szakembereknek gyorsabban kellene alkalmazniuk a folyamatosan változó, bizonyítékokon alapuló terápiás ajánlásokat. A döntéshozók számára pedig megfontolandó bizonyos pandémiás intézkedések – például a maszkviselés - fenntartása más fertőző betegségek (pl. influenza) terjedésének, és ezáltal az antibiotikumok felhasználásának csökkentésére. Mivel a pandémia jelentős változásokat okozott az egészségügyi ellátásban és a gyógyszerfelírási gyakorlatban, további kutatásokra van szükség annak megerősítésére, hogy ezek a változások milyen mértékben befolyásolták az antibiotikumok felhasználását. A COVID-19 pandémia antibiotikum felhasználásra gyakorolt hosszú távú hatásainak feltárásához további vizsgálatok szükségesek.

PUBLIKÁCIÓK LISTÁJA

1. A doktori disszertációhoz kapcsolódó publikációk

- I. **Hambalek H.**; Matuz M.; Ruzsa R.; Engi Zs.; Visnyovszki Á.; Papfalvi E.; Hajdú E.; Doró P.; Viola R.; Soós Gy., Csupor D., Benkő R.: Impact of the COVID-19 Pandemic on Ambulatory Care Antibiotic Use in Hungary: A Population-Based Observational Study *ANTIBIOTICS* 12: 6 Paper: 970, 10 p. (2023)
[IF: 4.8; Q1 in Pharmacology & Pharmacy / Infectious Diseases (2023)]
- II. **Hambalek H.**, Matuz M., Ruzsa R., Papfalvi E., Nacsa R., Engi Zs., Csatornai M., Soós Gy., Hajdú E., Csupor D., Benkő R.: Returned Rate and Changed Patterns of Systemic Antibiotic Use in Ambulatory Care in Hungary after the Pandemic—A Longitudinal Ecological Study *ANTIBIOTICS* 13: 9 Paper: 848, 13 p. (2024)
[IF: 4.6; Q1 in Infectious Diseases / Q1 in Pharmacology & Pharmacy (2024)]

2. A doktori értekezéshez kapcsolódó előadások

- I. **Hambalek H.**, Matuz M., Ruzsa R., Engi Zs., Csupor D., Doró P., Soós Gy., Visnyovszky Á., Hajdú E., Benkő R.: Ambuláns antibiotikum alkalmazás: volt – e a pandémiának hatása? [Ambulatory care antibiotic use in Hungary: was there a pandemic effect?] *ACTA PHARMACEUTICA HUNGARICA* 93: Suppl 1 pp. S47-S48., 2 p. (2023)
(poszter prezentáció)
- II. **Hambalek H.**, Matuz M., Ruzsa R., Engi Zs., Csupor D., Doró P., Soós Gy., Visnyovszky Á., Hajdú E., Benkő R.: Impact on COVID-19 pandemic on national outpatient antibiotic use, *EuroDURG Conference 2023: Sustainability of drug use: equity and innovation* (2023) 230 p. pp. 10-10., 1 p. (poszter prezentáció)
- III. **Hambalek H.**, Matuz M., Papfalvi E., Ruzsa R., Csatornai M., Nacsa R., Csupor D., Benkő R.: COVID and Antibiotic Use: How They are Related? In: *Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság; EUFEPS - Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság; EUFEPS (szerk.) Congressus Pharmaceuticus Hungaricus XVII. and EUFEPS Annual Meeting 2024: Abstracts, Budapest, Magyarország: Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság (MGYT)* (2024) 451 p. pp. 283-283., 1 p. (poszter prezentáció)
- IV. **Hambalek H.**, Ambrus R., Ruzsa R., Papfalvi E., Nacsa R., Matuz M., Benkő R.: Ciprofloxacinnal az élen: antibiotikumok az idősek UTI kezelésében [Ciprofloxacin leads the way: antibiotics in the treatment of UTIs in the elderly] *ACTA PHARMACEUTICA HUNGARICA* 95: Suppl. 1 pp. S40-S40., 1 p. (2025) (poszter prezentáció)

- V. **Hambalek H.**, Ambrus R., Ruzsa R., Papfalvi E., Nacsá R., Matuz M., Benkő R.: Utilizing Antibiotics in the Hungarian Elderly Population, *European Drug Utilization Conference 2025 Abstract book Bridging Data, Policy & Patients in Drug Utilization Research Uppsala, Svédország: Uppsala Universitet (2025) 360 p. pp. 152-152. Paper: 191, 1 p.* (poszter prezentáció)
- VI. **Hambalek H.**, Matuz M., Ambrus R., Ruzsa R., Papfalvi E., Nacsá R., Benkő R.: Aging and quality of antibiotic use? *Zorana, Kovačević (szerk.) 4th Antimicrobial Resistance - Current State and Perspectives 2025: Book of abstracts Novi Sad, Szerbia: University of Novi Sad, Faculty of Agriculture (2025) 90 p. pp. 83-83., 1 p.* (poszter prezentáció)